

**COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION  
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ**

AVIS DE LA CNEDiM TS

16 mars 2021

*Faisant suite à l'examen du 19/01/2021, la CNEDiM TS a adopté un projet d'avis le 02/02/2021.*

*Ce projet d'avis a fait l'objet d'une phase contradictoire le 16/03/2021. La CNEDiM TS a adopté l'avis le 16/03/2021.*

**CONCLUSIONS**

**EDWARDS SAPIEN 3**, bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transfémorale (système COMMANDER)

Demandeur : EDWARDS LIFESCIENCES SAS (France)

Fabricant : EDWARDS LIFESCIENCES LLC (Etats-Unis)

*Les modèles et références retenus sont ceux proposés par le demandeur (cf. page 5)*

<p>Indications retenues :</p>	<p>Patients avec sténose aortique native sévère symptomatique (SVAoi &lt; 0,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>). L'indication doit être posée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque et les comorbidités associées. Pour les patients opérables avec un score STS &lt; 4%, l'indication est limitée aux patients de plus de 65 ans, avec un orifice tricuspide, ne pas avoir d'indication de chirurgie valvulaire mitrale ou coronaire (tronc commun et/ou SYNTAX &gt; 32) associée et avec une anatomie favorable à la voie transfémorale.</p> <p>Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de facteurs extracardiaques (comorbidités) ou ayant des calcifications importantes dans la chambre de chasse sous aortique ne sont pas éligibles à la technique (non-indication). Il est rappelé la nécessité du respect des contre-indications figurant au marquage CE du dispositif EDWARDS SAPIEN 3.</p>
<p>Service Attendu / Rendu (SA/SR) :</p>	<p><b>Suffisant.</b></p>
<p>Comparateurs retenus :</p>	<p>Pour les patients avec contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ou les patients opérables avec un score STS ≥ 4% : aux autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter inscrites sur la LPPR dans les indications retenues.</p> <p>Pour les patients opérables avec un score STS &lt; 4% : chirurgie de remplacement valvulaire aortique.</p>

Amélioration du SA/SR :	Pour les patients avec contre-indication à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique ou les patients opérables avec un score STS $\geq 4\%$ : <b>ASR V</b> . Pour les patients opérables avec score STS $< 4\%$ : <b>ASA III</b> .
Type d'inscription :	Nom de marque
Durée d'inscription :	Jusqu'au 15 août 2025.

Données analysées :	<p>Ont été retenues les données suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Données non spécifiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un rapport d'évaluation technologique de l'agence canadienne ONTARIO portant sur la prise en charge du TAVI chez les patients à risque intermédiaire.</li> <li>• Une méta-analyse d'étude observationnelles (n=15) comparant les données d'efficacité et de sécurité de 4 496 patients ayant bénéficié de la pose d'une prothèse EDWARDS SAPIEN XT ou EDWARDS SAPIEN 3.</li> <li>• L'étude contrôlée randomisée PARTNER IIA à 5 ans de suivi visant à comparer la prothèse EDWARDS SAPIEN XT à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle chez plus de 2 000 à risque intermédiaire.</li> <li>• Le rapport d'étude définitif à 5 ans de suivi du registre français France 2 portant sur 4 153 patients.</li> </ul> </li> <li>▶ Données spécifiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'étude PARTNER II S3i portant sur le volet qualité de vie à 1 an de suivi chez près de 3 000 patients à risque intermédiaire ayant bénéficié de la pose d'une valve EDWARDS SAPIEN 3, EDWARDS SAPIEN XT ou d'une procédure chirurgicale conventionnelle.</li> <li>• Les résultats actualisés de l'étude PARTNER 3 à 2 ans de suivi chez les patients à bas risque visant à comparer la valve EDWARDS SAPIEN 3 à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle.</li> </ul> </li> </ul>
---------------------	---

Éléments conditionnant le SA/SR :	
- Spécifications techniques :	Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.
- Modalités de prescription et d'utilisation :	<p><b>Environnement technique :</b> Les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque doivent être regroupés sur le même site et dans le même bâtiment, au cas où une conversion en urgence serait nécessaire.</p> <p>L'intervention peut avoir lieu dans une salle hybride pour un abord chirurgical et en salle de cathétérisme cardiaque pour un abord artériel transcutané.</p> <p>La salle hybride doit avoir les caractéristiques techniques qui permettraient de réaliser indifféremment des actes de chirurgie cardiaque ou de cardiologie interventionnelle (ECMO en salle, qualité d'imagerie optimale, caractéristiques d'un site d'anesthésie, traitement de l'air conforme à celui d'un bloc opératoire, condition de température).</p>

En cas d'intervention en salle de cathétérisme cardiaque, la salle doit être conditionnée comme un bloc opératoire de chirurgie cardio-vasculaire en termes d'asepsie et un site d'anesthésie conforme à celui d'un bloc doit être disponible.

En fonction de l'existence ou non de complications, les patients sont orientés en unité de surveillance continue, en unité de soins intensifs cardiologiques ou en réanimation.

### **Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)**

Chaque centre implanteur doit disposer d'une seule « heart team » impliquant quatre intervenants : un cardiologue clinicien, un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et un anesthésiste-réanimateur spécialisé en chirurgie cardiaque. Avant toute intervention, la réunion de concertation pluridisciplinaire impliquant la « heart team » doit se tenir pour discuter de toutes les alternatives thérapeutiques et du parcours de soins du patient. Cette réunion peut faire appel à d'autres spécialités autant que de besoin (gériatre, neurologue, spécialiste en imagerie cardiaque radiologique, échocardiographe, chirurgien vasculaire...). Elle devrait avoir lieu de façon hebdomadaire ou *a minima* selon un rythme adapté au centre. Cette réunion doit toujours donner lieu à la rédaction d'un compte rendu annexé au dossier médical du patient, indicateur de la qualité des soins.

### **Composition des équipes :**

L'intervention doit avoir lieu en présence d'au moins deux opérateurs dont un cardiologue interventionnel formé à la technique. En cas d'abord artériel par voie chirurgicale, transapical ou transaortique (voie non recommandée par la HAS et dont l'acte de pose est inexistant à la CCAM), un chirurgien cardiaque et un anesthésiste-réanimateur spécialisé en chirurgie cardiaque doivent être présents en salle. En cas d'abord artériel transcutané, l'anesthésiste-réanimateur spécialisé en chirurgie cardiaque doit être disponible et présent sur site.

### **Bilan préopératoire :**

Il est nécessaire de documenter correctement les items suivants (les examens à réaliser pour évaluer tous ces critères étant à adapter au cas par cas et devant respecter les recommandations en vigueur) :

- ▶ Taille de l'anneau et sa géométrie ;
- ▶ Nombre de cuspides aortiques et leur symétrie ;
- ▶ Géométrie sous-aortique ;
- ▶ Géométrie de la racine aortique (hauteur des ostia coronaires, profondeur des sinus de Valsalva) ;
- ▶ Aorte ascendante : diamètre, calcifications, athérosclérose, débris aortiques, axes (si possible) ;
- ▶ Anatomie vasculaire : diamètres, tortuosités, thrombus, calcifications, athérosclérose, repères ;
- ▶ Anatomie coronaire ;
- ▶ Fonction myocardique et valvulaire avec si besoin évaluation de la réserve contractile.

Ces évaluations s'accompagnent de la consultation spécialisée d'anesthésie au minimum 48 heures avant le geste (sauf urgence) et des examens classiques nécessaires au bilan pré-opératoire d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical avec un bilan biologique et bactériologique.

Une attention particulière doit être portée sur la prévention de toute insuffisance rénale post-procédurale. Le patient doit bénéficier d'une préparation adaptée en séparant dans le temps la procédure des examens pré-opératoires nécessitant l'utilisation de produits de contraste iodés.

**Formation requise :**

Tout opérateur d'un centre actuellement habilité ou amené à l'être doit :

- ▶ Avoir l'expérience de la valvuloplastie par ballonnet ou une expérience des techniques de mise en place des endoprothèses aortiques thoraciques couvertes ou des ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) percutanées ;
- ▶ Avoir l'expérience du franchissement du rétrécissement aortique serré ;
- ▶ Avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés dans le centre ou dans un centre habilité, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- ▶ Avoir une formation pratique par compagnonnage à la technique effectuée.

Par ailleurs, chaque opérateur devrait au minimum pouvoir justifier d'un socle de connaissances commun avec la réalisation d'une formation indépendante théorique et pratique enseignée par des professionnels de santé qualifiés et bénéficier d'un compagnonnage initial.

**Volume d'activité :**

Au minimum, réalisation annuelle de :

- ▶ 100 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale (pour un centre ayant plus de 2 ans d'expérience dans cette activité) ;
- ▶ 200 actes de chirurgie valvulaires.

Pour un centre nouvellement créé débutant son activité, les opérateurs doivent avoir été formés dans un centre à haut volume déjà autorisé.

**Modalités de suivi du patient :**

Les patients doivent être suivis à 1 mois, 6 mois, 1 an puis une fois par an avec la réalisation d'un bilan biologique et d'une échocardiographie. Les suivis à 1 mois et 1 an doivent être réalisés dans le centre implanteur avec une évaluation cardiaque et gériatrique, si nécessaire.

Études complémentaires devant être présentées à l'occasion du renouvellement de l'inscription

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et notamment les résultats les plus récents de l'étude PARTNER 3 (PARTNER 2 S3i définitifs sous la forme d'un rapport d'étude ou d'une publication).

La Commission prendra également connaissance des données à long terme (10 ans) du registre France-TAVI.

Population cible :

Chaque année, de l'ordre de 32 000 nouveaux patients âgés de plus de 65 ans ayant un rétrécissement aortique calcifié sévère symptomatique opérable ou non sont éligibles à une implantation de bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter. Cependant, cette estimation est une estimation haute de la population cible notamment au regard de patients pouvant avoir des chirurgies cardiaques combinées pour lesquels les données épidémiologiques sont manquantes.

Avis 2 définitif

## 01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de renouvellement d'inscription et de modification des conditions d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document) : la modification des conditions d'inscription porte sur une extension des indications aux patients à risque intermédiaire (compris sous la revendication : risque chirurgical accru qui regroupe à la fois le haut risque et le risque intermédiaire), aux patients à faible risque chirurgical, à la reformulation des indications déjà octroyées et à l'ajout de la référence portant sur la valve de diamètre 20 mm.

### 01.1. MODELES ET REFERENCES

Nom du produit	Système de 20 mm	Système de 23 mm	Système de 26 mm	Système de 29 mm
Valve EDWARDS SAPIEN 3	9600 TFX (20 mm)	9600 TFX (23 mm)	9600 TFX (26 mm)	9600 TFX (29 mm)
Système de mise en place COMMANDER [1]	9610TF20	9610TF23	9610TF26	9610TF29
Gaine d'introduction eSheath	9610ES14 (14 Fr ou équivalent)			9610ES16 (16 Fr ou équivalent)
Cathéter à ballonnet transfémoral Edwards	9350BC16	9350BC20	9350BC23	9350BC25
Sertisseur	9600CR			
Dispositif de gonflage	2 unités			

[1] Inclut un chargeur, un accessoire de sertissage Qualcrimp et une butée de sertissage à 2 pièces

### 01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, stérile.

La stérilisation de valve prothétique est réalisée avec une solution tamponnée de glutaraldéhyde.

Les ancillaires sont stérilisés à l'oxyde d'éthylène.

### 01.3. INDICATIONS REVENDIQUEES

Les indications revendiquées sont les suivantes :

« Patient avec sténose aortique sévère symptomatique ( $SVA \leq 1,0 \text{ cm}^2$ , gradient transvalvulaire moyen  $\geq 40 \text{ mmHg}$  et vitesse maximale  $\geq 4 \text{ m/s}$ ) :

- ▶ Contre-indiqué à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique selon décision de l'équipe multidisciplinaire en présence de facteurs contre-indiquant le geste chirurgical comme notamment une fragilité, une aorte porcelaine ou un thorax hostile.
- ▶ Non contre-indiqué à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique et quel que soit son niveau de risque chirurgical, soit :
  - À risque chirurgical accru évalué par l'équipe multidisciplinaire avec un score de risque chirurgical logistic Euroscore I  $\geq 10\%$  ou Euroscore II ou STS  $\geq 4\%$  ;
  - A faible risque chirurgical évalué par l'équipe multidisciplinaire avec un score de risque logistic Euroscore I  $< 10\%$  ou Euroscore II ou STS  $< 4\%$ , ayant un

*âge supérieur à 65 ans, un orifice tricuspide et sans indication chirurgicale valvulaire mitrale ou coronaire associée. »*

## **01.4. COMPARATEURS REVENDIQUES**

Les comparateurs revendiqués sont la bioprothèse de précédente génération EDWARDS SAPIEN XT (pour les patients contre-indiqués à la chirurgie) et la chirurgie de remplacement valvulaire aortique (pour toutes les autres indications).

## **02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT**

---

La prise en charge par l'Assurance Maladie de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 dans les indications actuelles (patient avec sténose aortique native sévère symptomatique contre-indiqué à la chirurgie ou à haut risque chirurgical), sous nom de marque, fait suite à l'arrêté du 15/12/2015 (Journal officiel du 17/12/2015)<sup>1</sup>.

Le 12/09/2017, la Commission a rendu un avis favorable à la modification des conditions d'inscription de la bioprothèse valvulaire aortique EDWARDS SAPIEN 3 pour l'ajout d'une référence (diamètre de 20 mm) et l'extension des indications aux patients à risque intermédiaire [\[lien\]](#). Cet avis n'a pas été traduit au Journal Officiel et à ce jour.

Le 24/09/2019, la Commission a rendu un avis suffisant de la prise en charge de la bioprothèse de diamètre 20 mm pour indications prises en charge (patient avec sténose aortique native sévère symptomatique contre-indiqué à la chirurgie ou à haut risque chirurgical) [\[lien\]](#). Cet avis n'a pas été traduit au Journal Officiel.

Enfin la dernière évaluation par la Commission sur ce dispositif date du 07/04/2020. Un service attendu suffisant a été rendu pour la prise en charge de patients âgés d'au moins 65 ans ayant un faible risque chirurgical [\[lien\]](#). Cet avis n'a pas été traduit au Journal Officiel.

## **03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

---

### **03.1. MARQUAGE CE**

Classe III (DMI), notification par DEKRA Certification B.V. (n°0344), Pays-Bas.

### **03.2. DESCRIPTION**

La bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 se compose d'un stent radio-opaque en alliage chrome-cobalt, d'une valve à 3 feuillets en péricarde bovin et d'un manchon en tissu de polyéthylène téréphtalate. La valve est traitée pour empêcher la formation de calcification et est stérilisée dans une solution de glutaraldéhyde. Cette valve dispose d'une jupe externe sur la partie inférieure du stent destinée à réduire les fuites paravalvulaires. La bioprothèse est implantée par voie transfémorale après dilatation au ballonnet sans retrait de la valve native. Cette bioprothèse est disponible en 4 diamètres : 20 mm, 23 mm, 26 mm et 29 mm<sup>2</sup>.

### **03.3. FONCTIONS ASSUREES**

L'objectif est le remplacement de la valve native avec rétrécissement serré.

---

<sup>1</sup> Arrêté du 15/12/2015 portant extension d'indications de la gamme des bioprothèses valvulaires aortiques SAPIEN et radiation de SAPIEN XT (ASCENDRA ou ASCENDRA 2) de la société EDWARDS Lifesciences SAS au titre III de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale, publié au Journal Officiel de la République Française le 17/12/2015. <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 02/07/2019]

<sup>2</sup> Les diamètres 23, 26 et 29 mm étant déjà inscrits sur la LPPR.

Les bioprothèses aortiques implantées par voie transfémorale ne nécessitent pas de chirurgie avec sternotomie. Elles sont conçues pour être implantées sans geste chirurgical, par insertion par l'artère fémorale puis avancées par l'aorte et la crosse aortique (voie rétrograde) pour placement au niveau de la valve aortique sténosée.

### 03.4. ACTE ASSOCIE

Dans la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM – version 66.10, janvier 2021), l'acte associé à la pose d'une bioprothèse valvulaire par voie transartérielle est référencé sous le chapitre « Actes thérapeutiques sur les valves cardiaques » :

---

DBFA001

Pose d'une bioprothèse de la valve aortique, par voie artérielle transcutanée

---

## 04 SERVICE RENDU ET ATTENDU

---

### 04.1. INTERET DU PRODUIT

#### 04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

##### 04.1.1.1. RAPPEL DES AVIS PRECEDEMMENT EMIS PAR LA COMMISSION

L'argumentaire des avis de renouvellement d'inscription du 22 septembre 2015 reposait sur des données spécifiques de la gamme EDWARDS SAPIEN, notamment :

- ▶ **l'étude PARTNER II, S3HR** (patients à haut risque chirurgical ou « inopérable ») comparant 586 patients (EDWARDS SAPIEN 3 *versus* EDWARDS SAPIEN XT contrôle historique) ;
- ▶ **l'analyse *post hoc* par score de propension** comparant 396 patients (EDWARDS SAPIEN 3 *versus* EDWARDS SAPIEN XT).

Les données de 3 études observationnelles publiées avaient également été analysées.

Au vu de ces données, la Commission avait octroyé une ASR IV / EDWARDS SAPIEN XT dans la contre-indication à la chirurgie et une ASR IV / chirurgie pour les patients à haut risque.

La Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription à la transmission des données à long terme du registre FRANCE 2 et des résultats des différentes cohortes de l'étude PARTNER II. La Commission avait également notifié qu'elle prendra connaissance des données du registre France TAVI.

L'avis du 12 septembre 2017 concernait l'ajout d'une référence (dispositif de diamètre 20 mm), l'ajout d'une indication (patients à risque intermédiaire) et la revalorisation des ASR octroyées dans les indications déjà admises au remboursement. La Commission avait retenu :

- ▶ **une étude non spécifique PARTNER IIA**, contrôlée, randomisée visant à montrer la non infériorité de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN XT de précédente génération à la chirurgie de remplacement valvulaire conventionnelle sur un critère composite associant les décès et les accidents vasculaires cérébraux à 2 ans de suivi chez 2032 patients ;
- ▶ **une étude spécifique PARTNER II S3i**, visant à comparer la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 à la chirurgie de remplacement valvulaire conventionnelle après appariement de 1710 patients par score de propension sur un critère

composite associant les décès, les accidents vasculaire cérébraux et les fuites aortiques importantes à sévères à 1 an de suivi.

Au vu de ces données, la Commission avait octroyé :

- ▶ un SA suffisant pour la valve de diamètre 20 mm ;
- ▶ une ASR IV / EDWARDS SAPIEN XT dans la contre-indication à la chirurgie (absence de revalorisation du niveau d'ASR) ;
- ▶ une ASR IV / chirurgie pour les patients à haut risque (absence de revalorisation du niveau d'ASR) ;
- ▶ une ASA IV / chirurgie pour l'indication du risque chirurgical intermédiaire.

La Commission avait subordonné le renouvellement d'inscription selon les mêmes modalités de l'avis du 23 septembre 2015.

Au total, l'avis du 12 septembre 2017 n'a pas été traduit au Journal Officiel.

L'avis du 24 septembre 2019 concernait l'ajout d'une référence (bioprothèse de diamètre 20 mm). S'agissant d'un complément de gamme sans donnée clinique spécifique, la Commission avait octroyé une ASA V par rapport aux bioprothèses valvulaires aortiques EDWARDS SAPIEN 3 de diamètre 23, 26 et 29 mm implantées par voie transfémorale (système COMMANDER).

La dernière évaluation de la Commission sur ce dispositif date du 07 avril 2020. Cette demande concernait l'extension des indications aux patients à faible risque chirurgical. La Commission avait retenu :

- ▶ une méta-analyse non spécifique visant à comparer le remplacement valvulaire aortique percutané *versus* chirurgical chez des patients à bas risque (STS < 4%). Cette méta-analyse avait inclus 4 études contrôlées randomisées regroupant 2 887 patients suivis au moins 1 an.
- ▶ Une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'implantation par voie transcathéter de la bioprothèse valvulaire aortique EDWARDS SAPIEN 3 chez des patients avec sténose aortique sévère, symptomatique, à faible risque opératoire pour le remplacement valvulaire aortique chirurgical. Le critère de jugement principal était un critère composite évalué à 1 an de suivi associant les décès toutes causes, tous les accidents vasculaires cérébraux et les réhospitalisations (liées à la valve, à la procédure ou à l'insuffisance cardiaque). Ce critère était testé en non-infériorité puis en supériorité le cas échéant chez 1 000 patients randomisés.

Au regard de ces données, la Commission avait octroyé un SA suffisant et une ASA III par rapport au remplacement valvulaire aortique chirurgical. En plus, des autres données déjà demandées pour le renouvellement d'inscription de la valve EDWARDS SAPIEN 3, la Commission avait demandé que soient fournis les résultats de l'étude contrôlée randomisée PARTNER 3 à long terme.

#### **04.1.1.2. NOUVELLES DONNEES NON SPECIFIQUES**

Les données non spécifiques suivantes ont été fournies :

- ▶ Deux recommandations de pratique clinique (prises en compte dans le paragraphe 04.1.2. Place dans la stratégie thérapeutique) :
  - Une européenne datant de 2017<sup>3</sup> ;

---

<sup>3</sup>Baumgartner H, Falk V, Bax J, De Bonis M, Hamm C, Holm P, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: the task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.

- Une américaine datant de 2017<sup>4</sup> ;
- ▶ Deux rapports d'évaluation technologique et un référentiel :
  - Le rapport de la HAS de 2018<sup>5</sup> portant sur l'évaluation des critères d'éligibilité des centres français implantant des TAVIs. Ce texte ne traitant pas des indications des TAVIs, il n'a pas été retenu.
  - Le référentiel de la HAS de 2019 portant sur les données cliniques minimales à fournir en vue de l'inscription ou du renouvellement d'inscription d'un TAVI. Ce texte est rappelé en suivant<sup>6</sup>.
  - Le rapport d'évaluation des technologies de santé de l'ONTARIO<sup>7</sup> portant sur la prise en charge des TAVIs chez des patients à risque intermédiaire. Cette publication a été retenue et est décrite en suivant (pour les seuls résultats cliniques, l'analyse médico-économique n'étant pas rapportée).
- ▶ Une méta-analyse visant à comparer les bioprothèses EDWARDS SAPIEN XT et EDWARDS SAPIEN 3 (quelle que soit la voie d'abord utilisée)<sup>8</sup>. Cette étude a été retenue et est décrites en suivant.
- ▶ L'étude PARTNER II de Makkar *et al.*<sup>9</sup> contrôlée, randomisée visant à comparer la valve SAPIEN XT à la chirurgie conventionnelle chez des patients à risque chirurgical intermédiaire jusqu'à 5 ans de suivi a été fournie. Les résultats de cette étude sont décrits en suivant.
- ▶ Les résultats de l'étude PARTNER II S3i à 5 ans de suivi sous la forme d'un diaporama. Ne disposant pas d'une publication acceptée par une revue à comité de lecture, ni du rapport d'étude, ces résultats n'ont pas été retenus.
- ▶ Une étude comparative faisant appel aux scores de propension afin de comparer le risque d'AVC chez des patients chirurgicaux ou ayant bénéficié d'un TAVI dans le cadre du programme de développement clinique PARTNER<sup>10</sup>. Cette étude n'a pas été retenue car elle fait appel aux scores de propension avec des variables d'intérêt non prises en compte tels que les scores de risque opératoires, qu'elle porte sur des générations de valves et de cathéters qui ne sont plus forcément disponibles, que les techniques d'implantation ont évolué, qu'aucun suivi neurologique n'était prévu dans l'étude PARTNER 1A et que certaines des études étaient en début de courbe d'apprentissage.
- ▶ Une analyse du registre France-TAVI sur l'observation d'un surrisque de mortalité hospitalière avec les valves de gamme COREVALVE par rapport aux valves de gamme SAPIEN a été fournie<sup>11</sup>. Elle n'a pas été retenue car il s'agit d'une analyse post-hoc ne permettant pas de conclure avec certitude d'autant que la mortalité à 2 ans se lisse entre les deux groupes. De même, aucune certitude ne peut être émise quant à la comparabilité des groupes analysés au regard des facteurs confondants

<sup>4</sup> American Heart Association, American College of Cardiology, American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(2):252-89.

<sup>5</sup> Haute Autorité de santé. Réévaluation des critères d'éligibilité des centres implantant des bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcathéter ou par voie transapicale. Saint-Denis La Plaine: HAS ; 2011 [[lien](#), consulté le 07/01/2021].

<sup>6</sup> Référentiel – Bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter (TAVI). Janvier 2019, St Denis La Plaine [[lien](#), consulté le 07/01/2021]

<sup>7</sup> ONTARIO T. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe, Symptomatic Aortic Valve Stenosis at Intermediate Surgical Risk: A Health Technology Assessment. 2020;20(2):121.

<sup>8</sup> Tummala R, Banerjee K, Sankaramangalam K, Mick S, Krishnaswamy A, White J, *et al.* Clinical and procedural outcomes with the SAPIEN 3 versus the SAPIEN XT prosthetic valves in transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92(3):E149-E158.

<sup>9</sup> Makkar R, Thourani V, Mack M, Kodali S, Kapadia S, Webb J, *et al.* Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2020;382(9):799-809.

<sup>10</sup> Kapadia S, Huded C, Kodali S, Svensson L, Tuzcu E, Baron S, *et al.* Stroke after surgical versus transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(20):2415-2426.

<sup>11</sup> Van Belle E, Vincent F, Labreuche J, Auffret V, Debry N, Lefèvre T, *et al.* Balloon-expandable versus self-expanding transcatheter aortic valve replacement: a propensity-matched comparison from the France-TAVI registry. *Circulation*. 2020 ;14(4) :243-259.

non pris en compte et de la courbe d'apprentissage de certains centres. Par ailleurs, les générations de valves COREVALVE étudiées ne sont pas renseignées.

- ▶ Les résultats de registres français :
  - La publication de Auffret *et al.*<sup>12</sup>. Cette publication fait état des résultats cliniques des deux registres nationaux français : France 2 et France-TAVI. Ces résultats permettent de rendre compte de l'évolution des pratiques entre l'introduction du TAVI en France et la pratique courante jusqu'en 2015. Cette étude a fait l'objet d'une analyse précise dans le rapport d'évaluation HAS des critères d'éligibilité des centres implantant des TAVIs en 2018<sup>5</sup>. Dans le cadre de la présente demande, cette étude n'a pas été retenue car elle ne rapporte que des résultats à très court terme (phase hospitalière et à 30 jours) pour les valves de la gamme EDWARDS SAPIEN.
  - Le rapport d'étude final du registre France 2. Disposant de résultats par génération de valve, ce rapport d'étude a été retenu et est détaillé en suivant.
- ▶ Une étude observationnelle, prospective, monocentrique, comparative, non randomisée comparant les valves EDWARDS SAPIEN XT et EDWARDS SAPIEN 3<sup>13</sup>. Disposant d'une étude de meilleur niveau de preuve comparant ces deux dispositifs, cette étude n'a pas été retenue (étude monocentrique, portant sur une faible cohorte de patients, suivi court, absence d'hypothèses formulées *a priori* et simple mise en parallèle de résultats).

### Référentiel HAS<sup>6</sup>

La CNEDIMTS a rédigé en janvier 2019 un référentiel détaillant ses exigences minimales en ce qui concerne les données cliniques attendues pour l'inscription d'une nouvelle bioprothèse valvulaire aortique implantée par voie transcathéter, pour l'extension des indications ou le renouvellement d'inscription d'une prothèse déjà remboursée. Les exigences pour une demande de renouvellement d'inscription sont les suivantes :

« [il devra être fourni :]

- ▶ *Des données observationnelles en pratique courante. Ces données de suivi devront porter sur un nombre significatif de patients et représentatif de la population cible concernée. Elles devront décrire la symptomatologie et la qualité de vie des patients (selon des échelles validées, la durabilité (thrombose de la valve, endocardite, dysfonction non structurelle de la valve, dysfonction structurelle de la valve modérée à sévère, échec de la valve prothétique selon les définitions standardisées du consensus EAPCI-ESC-EACTS en vigueur) à long terme (5 ans puis 10 et 15 ans), l'évaluation tardive de la surface valvulaire et l'accessibilité à une revascularisation coronaire percutanée après implantation par voie transcathéter d'une bioprothèse valvulaire aortique.*
- ▶ *Les résultats à long terme de l'étude contrôlée randomisée ayant permis l'inscription du TAVI. »*

### Rapport d'évaluation technologique ONTARIO<sup>7</sup>

Il s'agit d'un rapport d'évaluation technologique visant à caractériser l'intérêt des TAVIs chez les patients ayant une sténose aortique sévère, symptomatique à risque intermédiaire. Pour ce faire, une recherche documentaire en langue anglaise pour identifier des revues systématiques de la littérature a été réalisée puis complétée par la recherche d'autres études contrôlées randomisées publiées *a posteriori*. Plusieurs bases ont été consultées (MEDLINE, Embase, Cochrane Database, CRD HTA, NHS EED) et une partie de la littérature grise recherchée (publications sur les agences de santé, PROSPERO, EUnetHTA, registres). Les

<sup>12</sup> Auffret V, Lefèvre T, Van Belle E, Eltchaninoff H, Iung B, Koning R *et al.* Temporal trends in transcatheter aortic valve replacement in France: France 2 to France TAVI. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(1):42-55.

<sup>13</sup> Nakashima M, Watanabe Y, Hioki H, Nara Y, Nagura F, Hosogoe N, *et al.* Efficacy and safety of transcatheter aortic valve implantation with EDWARDS SAPIEN 3 and XT in smaller Asian anatomy. *Cardiovasc Interv Ther.* 2018;33(4):384-390.

publications documentant l'efficacité, la sécurité, le rapport coût-efficacité, l'impact budgétaire et les préférences des patients ont été sélectionnées. Des entretiens avec des patients ayant bénéficié d'un TAVI et leurs familles ont été également menés.

Deux études contrôlées randomisées ont été prises en compte dans l'analyse (PARTNER II sur la gamme EDWARDS SAPIEN et SURTAVI sur la gamme COREVALVE). Le rapport d'évaluation conclut que l'implantation d'une valve par voie transcathéter est similaire au remplacement valvulaire aortique chirurgical chez les patients ayant une sténose aortique symptomatique, sévère, à risque intermédiaire sur la base d'un critère de jugement composite associant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux invalidants. Cependant, les deux traitements ont des profils de complications différents et les données sur la durabilité des valves implantées par voie transcathéter restent manquantes. En ce qui concerne les entretiens des patients, il est apprécié le caractère mini-invasif de la procédure avec la réduction substantielle des effets physiques et psychologiques après la procédure avec, en résultante, une amélioration de la qualité de vie.

### **Tummala et al.<sup>8</sup> – Méta-analyse**

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer les caractéristiques procédurales et les résultats cliniques des patients bénéficiant de la pose d'une valve EDWARDS SAPIEN XT et EDWARDS SAPIEN 3 (quel que soit le niveau de risque des patients et la voie d'abord). Ont été recherchées toutes les études en langue anglaise, prospectives ou rétrospectives comparant les valves d'intérêt. Cette méta-analyse a inclus 15 études parmi lesquelles 11 étaient des études observationnelles et 4 des communications de congrès. Elles portaient sur un total de 4 496 patients dont 1 700 implantés avec la valve EDWARDS SAPIEN 3 et 2 796 avec la valve EDWARDS SAPIEN XT. Les résultats sur les données cliniques sont rapportés en suivant :

Critère	OR* IC <sub>95%</sub>	I <sup>2</sup>
Décès toutes causes à J30	0,51 [0,35 ; 0,74]	0%
Décès d'origine cardiaque à J30	0,76 [0,32 ; 1,83]	0%
Accident vasculaire cérébral	0,49 [0,27 ; 0,87]	0%
Infarctus du myocarde	1,41 [0,47 ; 4,28]	16,4%
Complications vasculaires majeures	0,41 [0,29 ; 0,58]	45,7%
Saignements majeurs ou engageant le pronostic vital	0,50 [0,32 ; 0,79]	0%
Insuffisance rénale aiguë	0,40 [0,27 ; 0,59]	77,6%
Nouveau stimulateur cardiaque	1,58 [1,29 ; 1,94]	0%
Post-dilatation	0,60 [0,47 ; 0,77]	82,8%
Fuites paravalvulaires importantes à sévères	0,27 [0,21 ; 0,36]	0%
Succès du dispositif	3,14 [1,65 ; 5,99]	0%

\* OR < 1 → en faveur de la valve EDWARDS SAPIEN 3

*Il s'agit d'une méta-analyse n'incluant que des études observationnelles avec tous les biais inhérents à ce type d'étude. Seules les études publiées en langue anglaise ont été prises en compte. La littérature grise n'a pas été recherchée. Par ailleurs, il est possible que d'une étude à l'autre, les critères de jugement ne revêtent pas des définitions harmonisées. Enfin, seuls les résultats à court terme sont rapportés sans aucune donnée à au moins 1 an de suivi. À noter enfin que cette étude porte sur toutes les voies d'abord confondues. Au total, aucune conclusion ne peut être tirée sur la supériorité de la valve EDWARDS SAPIEN 3 sur la valve EDWARDS SAPIEN XT, en particulier en ce qui concerne la voie d'abord transapicale.*

### **Makkar et al.<sup>9</sup> – Étude PARTNER IIA**

Pour rappel, il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée et en ouvert visant à comparer les données de sécurité et de performance de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN XT à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle. Les résultats à 2 ans de suivi ont été rapportés dans [l'avis de la CNEDiMTS du 12/09/2017](#) et ci-après sont présentés les résultats de cette étude à 5 ans de suivi.

Pour rappel, les principales caractéristiques des patients étaient les suivantes :

	EDWARDS SAPIEN XT n=1011	Chirurgie n=1021
Age (ans)	81,5 ± 6,7	81,7 ± 6,7
Genre masculin	54,2% (548)	54,8% (560)
Score STS	5,8 ± 2,1	5,8 ± 1,9
NYHA III-IV	77,3% (782)	76,1% (776/1020)
Coronaropathie	69,2% (700)	66,5% (679)
Antécédent d'infarctus du myocarde	18,3% (185)	17,5% (179)
Antécédent de pontage coronaire	23,6% (239)	25,6% (261)
Antécédent d'intervention coronaire percutanée	27,1% (274)	27,6% (282)
Pathologie cérébro-vasculaire	32,1% (325)	31% (317)
Pathologie vasculaire périphérique	27,9% (282)	32,9% (336)
Fibrillation atriale	31% (313)	35,2% (359)
Régurgitation mitrale importante à sévère	16,8% (151/899)	19,1% (171/894)
Fragilité		
<i>Test de marche (5 m) &gt; 7 s</i>	44,4% (416/936)	46,4% (418/901)
<i>Albumine sérique &lt; 3,5 g/dl</i>	15,2% (150/988)	14,7% (140/951)

A 5 ans de suivi, les résultats sont les suivants :

	EDWARDS SAPIEN XT n=1011	Chirurgie n=1021	HR IC <sub>95%</sub>
Décès toutes causes ou AVC invalidant	47,9% (456)	43,4% (388)	1,09 [0,95 ; 1,25]
Décès			
Toutes causes	46% (436)	42,1% (370)	1,09 [0,95 ; 1,25]
D'origine cardiovasculaire	29,4% (245)	27,8% (223)	1,02 [0,85 ; 1,23]
D'origine autre que cardiovasculaire	23,6% (191)	19,8% (147)	1,20 [0,97 ; 1,49]
Événement neurologique			
Tout événement	19,5% (166)	16% (134)	1,20 [0,95 ; 1,50]
AIT	5,3% (45)	4,3% (32)	1,33 [0,84 ; 2,09]
Tout AVC	15,3% (128)	12,5% (107)	1,15 [0,77 ; 1,44]
Invalidant	9,8% (83)	8,6% (75)	1,05 [0,77 ; 1,44]
Non invalidant	5,1% (43)	3,9% (33)	1,27 [0,81 ; 2,00]
Réhospitalisation	33,3% (281)	25,2% (209)	1,28 [1,07 ; 1,53]
Décès toutes causes ou réhospitalisation	58,1% (559)	51% (460)	1,16 [1,02 ; 1,31]
Décès toutes causes ou tout AVC	51,1% (488)	45,2% (406)	1,13 [0,99 ; 1,29]
Décès toutes causes, tout AVC ou réhospitalisation	61,8% (597)	53,5% (490)	1,16 [1,03 ; 1,31]
Infarctus du myocarde	11,1% (84)	8,2% (62)	1,26 [0,91 ; 1,75]
Nouvelle fibrillation auriculaire	15,8% (141)	30,4% (291)	0,43 [0,35 ; 0,53]
Nouveau stimulateur cardiaque	15,5% (138)	13% (113)	1,20 [0,94 ; 1,54]
Endocardite	3,9% (30)	2,5% (19)	1,46 [0,82 ; 2,60]
Réintervention sur la valve aortique	3,2% (21)	0,8% (6)	3,28 [1,32 ; 8,13]
Remplacement valvulaire aortique chirurgical	0,3% (3)	0,6% (5)	0,56 [0,13 ; 2,35]
Valvuloplastie par ballonnet	0,1% (1)	0	Non applicable
Valve-in-valve	2,7% (17)	0,2% (1)	15,88 [2,12 ; 119,27]

Les données échocardiographiques à 5 ans sont reprises en suivant :

	EDWARDS SAPIEN XT	Chirurgie
Surface valvulaire aortique (cm <sup>2</sup> )	1,5 (SD non rapportée)	1,37 (SD non rapportée)
Nb d'échos	289	259
Nb de patients vivants	475	459
Gradient transvalvulaire moyen (mmHg)	11,4 (SD non rapportée)	10,8 (SD non rapportée)
Nb échos	405	288
Nb de patients vivants	595	459
Fuites paravalvulaires		
0/1+ - 2+ - 3+/4+ - non évaluables	42,5% / 17% / 4,1% / 36,3%	55,7% / 3,5% / 0,2% / 40,6%
Nb échos	310	272
Nb de patients vivants	475	459
Taux de décès toutes causes lié au grade de la fuite paravalvulaire	0/1+ : 41,1% (nb patients soumis au risque : 225) 2+ : 48,7% (nb patients soumis au risque : 63) 3+/4+ : 64,8% (nb patients soumis au risque : 5)  HR 0/1+ vs 2+ : 0,80 IC <sub>95%</sub> [0,63 ; 1,02] HR 0/1+ vs 3+/4+ : 0,41 IC <sub>95%</sub> [0,26 ; 0,65] HR 2+ vs 3+/4+ : 0,52 IC <sub>95%</sub> [0,32 ; 0,84]	

Les données portant sur l'évaluation de la symptomatologie des patients et de la qualité de vie sont reprises en suivant :

	EDWARDS SAPIEN XT	Chirurgie
NYHA classe III/IV	11%	7,3%
Nb d'observations	391	343
Nb de patients vivants	484	461
Questionnaire KCCQ – score global	73,8	74,4
Nb d'observations	373	342
Nb de patients vivants	484	461

*Au total, les résultats finaux de l'étude PARTNER IIA de suivi ont été rapportés. A 5 ans de suivi, le critère composite associant les décès toutes causes, tous les accidents vasculaires cérébraux et les réhospitalisations est augmenté dans le groupe EDWARDS SAPIEN XT par rapport au groupe chirurgical. A titre exploratoire, les résultats montrent :*

- ▶ *plus de réintervention sur la valve aortique ont eu lieu dans le groupe EDWARDS SAPIEN XT par rapport au groupe chirurgical, notamment en ce qui concerne les procédures valve-in-valve.*
- ▶ *Par contre, le risque de fibrillation auriculaire est augmenté chez les patients bénéficiant de la chirurgie.*

*Les résultats concernant l'évaluation des paramètres échocardiographiques, de la symptomatologie des patients et de leur qualité de vie sont à interpréter avec précaution au regard du nombre important de données manquantes. Enfin, il est à noter qu'en fonction de l'évaluation des critères (données échocardiographiques versus symptomatologie / qualité de vie), le nombre de patients vivants évalués est variable.*

### **France 2 (rapport d'étude fourni)**

Pour rappel, le registre France 2 est un registre exhaustif visant à recueillir les données de tous les patients français consécutifs implantés avec un TAVI sur la période s'étalant de janvier 2010 à juin 2012. Il incluait les patients ayant un rétrécissement aortique serré symptomatique contre-indiqués à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnel ou les patients à haut risque. Les résultats fournis sont les résultats définitifs à 5 ans de suivi.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont reprises en suivant :

	Total (n=4153)	EDWARDS SAPIEN (n=605)	EDWARDS SAPIEN XT (n=2121)
Age	82,8 ans ± 7,1	82,6 ans ± 6,6	83,1 ans ± 7,2
Genre masculin	50,6%	50,7%	44,2%
EuroSCORE logistique	21,37% ± 14,27	23,98% ± 15,22	20,68% ± 13,78
STS	13,86% ± 11,59	17,81% ± 14,12	12,71% ± 10,94
Classe NYHA III / IV	75%	75,5%	74,5%
Coronaropathie	47,5%	54,5%	46%
Infarctus du myocarde < 1 mois	1,3%	1%	1,3%
Antécédent de pontage aorto-coronarien	17,5%	25,4%	15,2%
Antécédent d'AVC ou AIT	9,9%	10,5%	10,3%
Arétiopathie oblitérante des membres inférieurs	20%	32,7%	17,5%
Insuffisance respiratoire	24,5%	27,7%	23,3%
Dialyse	2,6%	3%	2%
Espérance de vie < 1 an	2,3%	2,2%	1,7%

Les taux de décès à 5 ans de suivi sont repris en suivant :

Total (n=4153)	EDWARDS SAPIEN transfémorale (n=300)	EDWARDS SAPIEN XT transfémorale (n=1577)	EDWARDS SAPIEN transapicale (n=302)	EDWARDS SAPIEN XT transapicale (n=430)
60,8%	56,8%	58,3%	67,5%	65,5%
IC <sub>95%</sub> [59,2% ; 62,3%]	IC <sub>95%</sub> [51,2% ; 62,6%]	IC <sub>95%</sub> [55,8% ; 60,8%]	IC <sub>95%</sub> [62% ; 72,8%]	IC <sub>95%</sub> [60,9% ; 70,1%]

Le rapport d'étude rend compte des résultats cliniques à 5 ans pour tous les patients français implantés d'un TAVI entre 2010 et 2012. Le taux de décès à 5 ans est important mais s'explique par l'âge avancé des patients et des comorbidités associées. Les résultats descriptifs montrent que les événements cliniques ont lieu principalement durant le premier mois de suivi (résultats déjà rapportés<sup>5</sup>). Au-delà, chez les patients qui survivent jusqu'à 5 ans, le taux d'événements clinique est faible. Cependant, les résultats fonctionnels et les données échocardiographiques sont à prendre avec précaution compte tenu du faible nombre de dossiers exploitables.

#### 04.1.1.3. NOUVELLES DONNEES SPECIFIQUES

Ont été fournies les données suivantes :

- ▶ La publication de Thourani *et al.*<sup>14</sup> (étude PARTNER S3i, clinicaltrials.gov : [NCT03222128](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03222128)) visant à comparer par une méthode faisant appel aux scores de propension les résultats à 1 an de suivi de patients à risque intermédiaire ayant reçu une bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 ou ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical (contrôle historique de l'étude PARTNER IIA). Cette étude n'a pas été retenue car elle a déjà été prise en compte et détaillée dans [l'avis CNEDiMITS du 12/09/2017](#) relatif à la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 associée au système de mise en place COMMANDER.
- ▶ La publication de Baron *et al.*<sup>15</sup> (étude PARTNER S3i) portant sur l'analyse de la qualité de vie des patients à 1 mois et 1 an de suivi. Ces résultats sont comparés à 2 bras historiques de l'étude PARTNER IIA (patients à risque intermédiaire) : le bras EDWARDS SAPIEN XT et le bras chirurgical. Cette étude a été retenue et est détaillée en suivant.
- ▶ Le rapport d'étude à 2 ans de suivi de l'étude PARTNER 3, étude, contrôlée randomisée comparant la valve EDWARDS SAPIEN 3 à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle (protocole disponible dans la publication des résultats à 1 an analysés dans [l'avis de la CNEDiMITS du 07/04/2020](#)). Ces résultats sont détaillés en suivant.

<sup>14</sup> Thourani V, Kodali S, Makkar R, Herrmann H, Williams M, Babaliaros V, *et al.* Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016;387(10034):2218-2225.

<sup>15</sup> Baron S, Thourani V, Kodali S, Arnold S, Wang K, Magnuson E, *et al.* Effect of SAPIEN 3 transcatheter valve implantation on health status in patients with severe aortic stenosis at intermediate surgical risk: results from the PARTNER S3i trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(12) :1188-1198.

- ▶ Une analyse réalisée à partir des bases du PMSI sur l'observation d'un surrisque de mortalité toutes causes, de mortalité hospitalière et de réhospitalisations avec des valves COREVALVE EVOLUT R par rapport aux valves SAPIEN 3 est fournie<sup>16</sup>. Elle n'a pas été retenue car il s'agit d'une étude ayant des limites méthodologiques limitant la portée de son interprétation. C'est une étude rétrospective ayant fait appel à la méthode des scores de propension sans prise en compte des scores de risque opératoire des patients, des voies d'abord et d'autres facteurs confondants.

### **Baron et al. – PARTNER S3i (risque intermédiaire)**

Il s'agit d'une publication issue du programme d'étude clinique PARTNER II. Il s'agissait de comparer la qualité de vie des patients bénéficiant de la valve EDWARDS SAPIEN 3 (étude PARTNER II S3i), de la valve EDWARDS SAPIEN XT (bras test de l'étude PARTNER IIA) ou d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical conventionnel (bras contrôle de l'étude PARTNER IIA) selon une échelle spécifique (KCCQ) et des échelles génériques (SF-36 et EQ-5D) chez des patients à risque intermédiaire. Les résultats sont disponibles à l'état basal, à 30 jours et à 1 an de suivi. Afin de réaliser une comparaison inter-groupes, une méthode faisant appel aux scores de propension a été utilisée en prenant en compte 22 variables (non décrites mais score STS exclu).

En ce qui concerne les échelles de qualité de vie :

- ▶ Pour le questionnaire SF-36, il est considéré qu'une modification du score de 2 points constitue une différence clinique minimale,
- ▶ Pour le questionnaire KCCQ, une amélioration clinique faible, modérée et importante est caractérisée respectivement par un gain de 5, 10 et 20 points,
- ▶ Pour le questionnaire EQ-5D, le statut 0 correspond au décès et le statut 1 correspond au meilleur état de santé possible.

Les caractéristiques à l'inclusion sont les suivantes :

	<b>EDWARDS SAPIEN 3 (n=1068)</b>	<b>EDWARDS SAPIEN XT (n=974)</b>	<b>Chirurgie (n=936)</b>
Age	81,9 ans ± 6,6	81,6 ans ± 6,7	81,6 ans ± 6,7
Genre masculin	61,5%	54,4%	54,7%
Score STS	5,3% ± 1,3	5,8% ± 2,1	5,8% ± 1,9
Antécédent d'infarctus du myocarde	16,1%	18,2%	17,7%
Antécédent d'intervention coronarienne	32,1%	27%	26,9%
Antécédent de pontage aorto-coronarien	28%	23,7%	25,5%
Pathologie cérébrovasculaire	9,1%	10,3%	10,3%
Pathologie artérielle périphérique	28,3%	27,6%	31,9%
Fibrillation auriculaire	35,7%	30,6%	34,8%
Créatinine > 2 mg/dL	7,6%	4,9%	5,4%
BPCO	30%	31,2%	30%
Surface valvulaire aortique	0,7 cm <sup>2</sup> ± 0,2	0,7 cm <sup>2</sup> ± 0,2	0,7 cm <sup>2</sup> ± 0,2
Gradient transvalvulaire	46,1 mmHg ± 12,6	45 mmHg ± 13,3	44,7 mmHg ± 12,5
Accès transfémoral	88,2%	76,9%	76,8%
Score total KCCQ	53,6 ± 21,7	53,3 ± 21,8	52,9 ± 21,3
KCCQ – limitations physique	56,1 ± 24,2	55,6 ± 24,3	55,8 ± 24,4
KCCQ – symptômes	58 ± 22,4	58,2 ± 22,6	57,8 ± 22,1
KCCQ - qualité de vie	48,1 ± 23,9	46,9 ± 23,7	46,6 ± 23,3
KCCQ – limitation sociale	51,2 ± 29,9	52,1 ± 30,5	50,8 ± 29,8
SF-36 – composante physique	36,3 ± 8,7	36,1 ± 8,9	36 ± 8,7
SF-36 – composante mentale	47,8 ± 11,4	48,8 ± 11,2	47,7 ± 11,7
EQ-5D	0,75 ± 0,16	0,74 ± 0,16	0,74 ± 0,17

<sup>16</sup> Deharo P, Bisson A, Herbert J, Lacour T, Saint Etienne C, Grammatico-Guillon L, *et al.* Impact of Sapien 3 balloon-expandable versus Evolut R self-expandable transcatheter aortic valve implantation in patients with aortic stenosis: data from a nationwide analysis. *Circulation*. 2020 ; 141(4) : 260-268.

Les résultats à 30 jours et 1 an sont repris en suivant (les p ne sont pas rapportés car ils n'ont qu'une valeur exploratoire, les déviations standards ne sont pas rapportées car non disponibles) :

	Différence entre les traitements : EDWARDS SAPIEN 3 - chirurgie		Différence entre les traitements : EDWARDS SAPIEN 3 – EDWARDS SAPIEN XT	
	30 jours	1 an	30 jours	1 an
Score total KCCQ	$\Delta = 15,6$	$\Delta = 2$	$\Delta = 3,7$	$\Delta = 2,2$
KCCQ – limitations physique	$\Delta = 15$	$\Delta = 1,7$	$\Delta = 3,4$	$\Delta = 2,7$
KCCQ – symptômes	$\Delta = 11,1$	$\Delta = 0,3$	$\Delta = 3,2$	$\Delta = 1,3$
KCCQ - qualité de vie	$\Delta = 14,6$	$\Delta = 1,4$	$\Delta = 3,4$	$\Delta = 1,9$
KCCQ – limitations sociales	$\Delta = 24$	$\Delta = 4,4$	$\Delta = 4,7$	$\Delta = 2,6$
SF-36 – composante physique	$\Delta = 4,7$	$\Delta = 0,3$	$\Delta = 0,8$	$\Delta = 0,8$
SF-36 – composante mentale	$\Delta = 6$	$\Delta = 0,6$	$\Delta = 1,5$	$\Delta = 0,2$
EQ-5D	$\Delta = 0,078$	$\Delta = -0,002$	$\Delta = 0,021$	$\Delta = 0,005$

*Au total, il s'agit d'une étude faisant appel à une méthode d'ajustement par score de propension en utilisant 22 variables correspondant aux caractéristiques des patients à l'inclusion dont le détail n'est pas fourni. Il est juste rappelé que le score STS n'est pas pris en compte. Cette comparaison non randomisée ne permet pas d'exclure une surestimation des résultats observés. En effet, la comparabilité des groupes n'est pas assurée pour les variables non prises en compte. Par ailleurs, de nombreuses composantes sont rapportées et le p n'a une valeur exploratoire et non conclusive. Les résultats mettent en évidence une récupération plus rapide de la qualité de vie des patients à J30 pour les patients bénéficiant d'un TAVI par rapport aux patients bénéficiant d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical, autant sur une échelle de qualité de vie spécifique que sur des échelles génériques. A 1 an, le bénéfice des TAVI sur la chirurgie en termes de qualité de vie est plus modeste. Enfin, en ce qui concerne la comparaison EDWARDS SAPIEN 3 versus EDWARDS SAPIEN XT, une récupération plus rapide est constatée dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 avec à 1 an un lissage des résultats sur les échelles génériques.*

### **PARTNER 3 (bas risque) à 2 ans (résultats venant d'être approuvés pour la publication dans le JACC, attestation de publication fournie<sup>17</sup>)**

Pour rappel, l'étude PARTNER 3 est une étude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert visant à évaluer la non infériorité puis la supériorité le cas échéant de la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 (496 patients) versus la chirurgie de remplacement valvulaire aortique conventionnelle (454 patients) chez des patients à bas risque (score STS < 4% et réunion d'une équipe multidisciplinaire) sur un critère de jugement principal composite associant les décès toutes causes, tous les accidents vasculaires cérébraux et les réhospitalisations (liées à la valve, à la procédure ou à l'insuffisance cardiaque). Les patients avec une bicuspidie aortique, des calcifications importantes de la chambre de chasse sous aortique, une insuffisance mitrale  $\geq 3$  ou ayant une coronaropathie complexe étaient exclus de l'étude.

Sont fournis l'évolution des résultats cliniques entre la première et la deuxième année de suivi. Les données sont disponibles pour 96,5% des patients de l'étude. Les résultats sont repris en suivant :

<sup>17</sup> Leon M, Mack M, Hahn R, Thourani V, Makkar R, Kodali S, et al. Two-year Clinical and Echocardiographic Outcomes from the PARTNER 3 Trial in Low Surgical Risk Patients. 2021 JACC accepté pour publication

	1 an			2 ans		
	EDWARDS SAPIEN 3	Chirurgie	Différence HR IC <sub>95%</sub>	EDWARDS SAPIEN 3	Chirurgie	HR IC <sub>95%</sub>
Décès toutes causes, tous AVC, réhospitalisations	8,5%	15,6%	0,52 [0,35 ; 0,76]	11,5%	17,4%	0,63 [0,45 ; 0,88]
Décès toutes causes	1%	2,5%	0,41 [0,14 ; 1,17]	2,5%	3,2%	0,75 [0,35 ; 1,63]
D'origine cardiovasculaire	0,8%	2%	0,40 [0,12 ; 1,30]	1,6%	2,7%	0,59 [0,24 ; 1,44]
D'origine non cardiovasculaire	0,2%	0,5%	0,44 [0,04 ; 4,86]	0,8%	0,5%	1,74 [0,32 ; 9,50]
Tous les AVC	1,2%	3,3%	0,36 [0,14 ; 0,92]	2,5%	3,6%	0,66 [0,31 ; 1,40]
Invalidants	0,2%	1,1%	0,18 [0,02 ; 1,53]	0,8%	1,1%	0,71 [0,19 ; 2,63]
Non invalidants	1%	2,2%	0,45 [0,15 ; 1,31]	1,6%	2,5%	0,65 [0,26 ; 1,61]
Décès toutes causes ou AVC invalidants	1%	3,1%	0,32 [0,11 ; 0,89]	3,1%	3,8%	0,78 [0,39 ; 1,55]
Réhospitalisations	7,3%	11,3%	0,63 [0,41 ; 0,97]	8,5%	12,5%	0,67 [0,45 ; 1,00]

Les autres critères de jugement de sécurité sont repris en suivant :

	1 an		2 ans	
	EDWARDS SAPIEN 3	Chirurgie	EDWARDS SAPIEN 3	Chirurgie
Infarctus du myocarde	1,2%	2,2%	1,8%	2,7%
Nouvel événement de FA	7,2%	40,9%	7,9%	41,8%
Nouveau stimulateur cardiaque	7,9%	5,8%	9,1%	7%
Nouveau bloc de branche gauche	20,4%	8%	20,8%	9,7%
Obstruction coronaire	0,2%	0,7%	0,2%	0,7%
Réintervention sur la valve aortique	0,6%	0,5%	0,8%	0,9%
Endocardite	0,2%	0,5%	0,2%	0,9%
Thrombose de valve (selon le VARC-2)	1%	0,2%	2,6%	0,7%

Les données échocardiographiques sont reprises en suivant :

	1 an		2 ans	
	EDWARDS SAPIEN 3	Chirurgie	EDWARDS SAPIEN 3	Chirurgie
Gradient trasvalvulaire moyen (mmHg)	13,7 (SD non rapportée)	11,6 (SD non rapportée)	13,6 (SD non rapportée)	11,8 (SD non rapportée)
Surface valvulaire aortique (cm <sup>2</sup> )	1,7 (SD non rapportée)	1,8 (SD non rapportée)	1,7 (SD non rapportée)	1,7 (SD non rapportée)
Fuites paravalvulaires (n=470)	(n=470)	(n=382)	(n=431)	(n=354)
0/1+	69,8%	97,4%	73,5%	97,7%
2+	24,3%	1,8%	20%	2%
2+/3+	5,1%	0,3%	6%	0,3%
3+	0,6%	0,5%	0,5%	0
3+/4+	0,2%	0	0	0
4+	0	0	0	0

*L'étude PARTNER 3 a mis en évidence à 1 an de suivi une réduction significative d'un critère composite associant les décès toutes causes, tous les accidents vasculaires cérébraux et les réhospitalisations dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 par rapport à la chirurgie avec un résultat maintenu à 2 ans. Cependant, entre 1 an et 2 ans de suivi, il est noté plus de décès (1% vs 2,5% à 1 an puis 2,5% vs 3,2% à 2 ans pour EDWARDS SAPIEN 3 et la chirurgie respectivement) et d'accidents vasculaires cérébraux (1,2% vs 3,3% à 1an puis 2,5% vs 3,6% à 2 ans pour EDWARDS SAPIEN 3 et la chirurgie respectivement) dans le groupe EDWARDS SAPIEN 3 sans pour autant que le cumul à 2 ans soit significativement différent entre les deux groupes de traitement. Il est noté par ailleurs dans le groupe*

*EDWARDS SAPIEN 3 plus de thrombose et de fuites paravalvulaires de grade  $\geq 2+$  sans augmentation du taux d'implantation de stimulateur cardiaque.*

#### **04.1.1.4. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES**

##### **4.1.1.4.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES**

Cf paragraphes 04.1.1.2. Données non spécifiques et 04.1.1.3. Données spécifiques.

##### **4.1.1.4.2. MATERIOVIGILANCE**

Les données de matériovigilance rapportées pour la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 (toutes références confondues) concernent la période s'étalant de janvier 2015 à mars 2020 à la fois au niveau français, européen et mondial :

- ▶ France : un taux incidence de 0,01% a été reporté ;
- ▶ Europe : un taux d'incidence de 0,05% a été reporté. Les typologies des principaux événements étaient les suivantes : des fuites aortiques (n=16), des restrictions de mouvement de feuillets (n=14), des embolisations (n=7), des sténoses (n=6) et des mauvais positionnements (n=6) ;
- ▶ Monde : un taux d'incidence de 0,90% a été reporté. Les typologies des principaux événements étaient les suivantes : des troubles de la conduction tels que des blocs cardiaques (n=968), des fuites aortiques (n=529), des mauvais positionnements (n=250), des accidents vasculaires cérébraux (n=227), des ruptures d'anneaux ou des dissections (n=193), des occlusions coronaires (n=134), des restrictions de mouvement de feuillets (n=109), des embolisations (n=102), des décès de cause inconnue (n=95), des arythmies ventriculaires et des arrêts cardiaques (n=86), des sténoses (n=75) et des endocardites (n=72).

*Au total, ont été retenus et analysés les éléments de preuve suivants :*

- ▶ *Pour le haut risque et la contre-indication à la chirurgie : les résultats à 5 ans du registre France 2 sur la valve de précédente génération EDWARDS SAPIEN XT.*
- ▶ *Pour le risque intermédiaire : les résultats à 5 ans de l'étude contrôlée randomisée PARTNER IIA spécifique à la valve de précédente génération, EDWARDS SAPIEN XT, le rapport d'évaluation technologique de l'ONTARIO et les résultats de l'étude PARTNER II S3i spécifiques à la valve EDWARDS SAPIEN 3 sur la qualité de vie des patients jusqu'à 1 an de suivi.*
- ▶ *Pour le bas risque : les résultats actualisés de l'étude contrôlée randomisée PARTNER 3, spécifiques à la valve EDWARDS SAPIEN 3, à 2 ans de suivi.*
- ▶ *Quel que soit le risque du patient : une méta-analyse.*

*Il est noté qu'aucune donnée à long terme spécifique à la valve EDWARDS SAPIEN 3 n'est disponible aussi bien en pratique courante que par stratification par niveau de risque (contre-indication à la chirurgie, haut risque ou un risque intermédiaire). Notamment, aucune donnée à long terme pour la cohorte PARTNER II S3i n'est fournie sous la forme d'un rapport d'étude ou d'une publication.*

*Les résultats actualisés pour les patients à bas risque sont fournis avec l'étude PARTNER 3. Ils mettent en évidence entre la première et la seconde année un surrisque de décès et d'accidents vasculaires cérébraux par rapport au groupe chirurgical sans mettre en évidence de différence significative à 2 ans de suivi entre les deux groupes de traitements. Par ailleurs, cette étude met en évidence des complications spécifiques à chacune des techniques : plus de thromboses et de fuites paravalvulaires de grade  $\geq 2+$  dans le groupe EDWARDS*

*SAPIEN 3 et plus de fibrillations auriculaires dans le groupe chirurgie. Aucune fuite de grade 3+/4+ n'a été recensée dans les deux groupes de traitement à 2 ans de suivi. Enfin, la durabilité de la valve EDWARDS SAPIEN 3 reste inconnue.*

#### **04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

Lorsque le remplacement de la valve aortique est jugé indispensable, celui-ci est effectué par implantation chirurgicale avec sternotomie, d'une prothèse valvulaire mécanique ou d'une bioprothèse.

Les prothèses mécaniques sont très résistantes mais nécessitent un traitement anticoagulant à vie<sup>18,19,20</sup>. Les bioprothèses valvulaires sont bien tolérées et ne favorisent pas la formation de thrombus mais leur longévité est inférieure à celle des prothèses mécaniques<sup>20</sup>.

Les bioprothèses sont implantées préférentiellement chez les sujets de plus de 65 ans et ceux chez qui un traitement anticoagulant est contre-indiqué<sup>18,19,20</sup>.

Lorsqu'une intervention chirurgicale conventionnelle de remplacement d'une valve aortique native ou d'une bioprothèse dégénérée ne peut être envisagée à cause d'un risque opératoire trop élevé, il n'existe pas d'alternative ; seul le traitement médical est maintenu. Pour les patients opérables mais ayant un haut risque opératoire compte tenu de l'existence de comorbidités associées, tous les facteurs de risque doivent être considérés par une équipe multidisciplinaire associant cardiologues et chirurgiens cardiovasculaires afin d'orienter le patient vers la technique la plus adaptée.

L'implantation d'une bioprothèse par voie transartérielle ou transapicale peut permettre un remplacement valvulaire chez des patients ayant un haut risque chirurgical ou pour lesquels la chirurgie est récusée.

Les dernières recommandations européennes mettent en évidence l'utilisation préférentielle de l'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transfémorale chez les patients âgés d'au moins 75 ans avec un score STS  $\geq 4\%$  ou un Euroscore logistique I  $\geq 10\%$  (avec prise en compte des comorbidités associées) après une évaluation individuelle des patients par une équipe multidisciplinaire<sup>3</sup>. Ces recommandations seront mises à jour courant 2021.

Enfin, les dernières recommandations américaines<sup>21</sup> font état de l'utilisation :

- ▶ du TAVI chez des patients une sténose aortique ayant une espérance de vie supérieure à 1 an, contre-indiqués ou à haut risque chirurgical caractérisés par un score STS  $\geq 8\%$  ou un score de fragilité  $\geq 2$  ou une défaillance multiviscérale (pas plus de deux organes atteints) et une anatomie valvulaire et vasculaire acceptable pour le TAVI (recommandation de grade 1) ;

---

<sup>18</sup> Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guideline on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg 2012;42(4):S1-44.

<sup>19</sup> Svensson LG, Adams DH, Bonow RO, Kouchoukos NT, Miller DC, O'Gara PT, et al. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures. Ann Thorac Surg 2013;95(6 Suppl):S1-66.

<sup>20</sup> Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148(1):e1-132.

<sup>21</sup> Otto C, Nishimura R, Bonow R, Carabello B, Erwin J, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. Circulation. 2020. DOI:10.1161/CIR0000000000000923.

- ▶ chez des patients ayant une sténose aortique sévère symptomatique ou asymptomatique mais avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50%, non contre-indiqués à la chirurgie ou non considérés à haut risque :
  - de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique chez les patients âgés de moins de 65 ans (recommandation de grade 1) ;
  - de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique (recommandation de grade 1) ou du TAVI par voie transfémorale si l'anatomie du patient est favorable (recommandation de grade 1) chez les patients âgés entre 65 et 80 ans ;
  - du TAVI par voie transfémorale si l'anatomie du patient est favorable (recommandation de grade 1) ou de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique (recommandation de grade 2a) chez les patients âgés de plus de 80 ans ;
  - de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique si l'anatomie du patient est défavorable à l'implantation d'un TAVI par voie transfémorale, quel que soit l'âge du patient (recommandation de grade 1).

L'indication est posée lors d'une réunion multidisciplinaire en intégrant les patients à la discussion.

Néanmoins, les données de durabilité de ces prothèses sur le long terme restent manquantes.

*Au vu des données, la Commission estime que l'implantation par voie transartérielle d'une bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 pour permettre le remplacement valvulaire aortique chez des patients ayant une sténose aortique native serrée symptomatique quel que soit le risque du patient répond à un besoin déjà couvert.*

### **04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT**

**La Commission estime que l'implantation de la bioprothèse valvulaire EDWARDS SAPIEN 3 par voie transartérielle a un intérêt dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de certains patients ayant une sténose aortique native sévère symptomatique (SVAoi < 0,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>), quel que soit le niveau de risque du patient.**

## **04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE**

### **04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE**

Les patients atteints de sténose aortique peuvent rester asymptomatiques pendant une longue période. L'évolution de la pathologie est variable en fonction des individus : âge, lésions associées, fonction ventriculaire gauche, comorbidités... À l'apparition des symptômes fonctionnels, le pronostic devient sévère à court ou moyen terme avec une survie moyenne de 15 à 50 % à 5 ans.

L'insuffisance aortique se manifeste par une régurgitation du sang dans le cœur gauche. La surcharge hémodynamique qui en résulte se traduit par une insuffisance cardiaque et un angor. En l'absence d'un traitement chirurgical adapté, une insuffisance aortique symptomatique se traduit par une mortalité de 10 à 20 % par an<sup>22</sup>.

***L'absence de traitement adapté des sténoses valvulaires aortiques engage le pronostic vital des patients.***

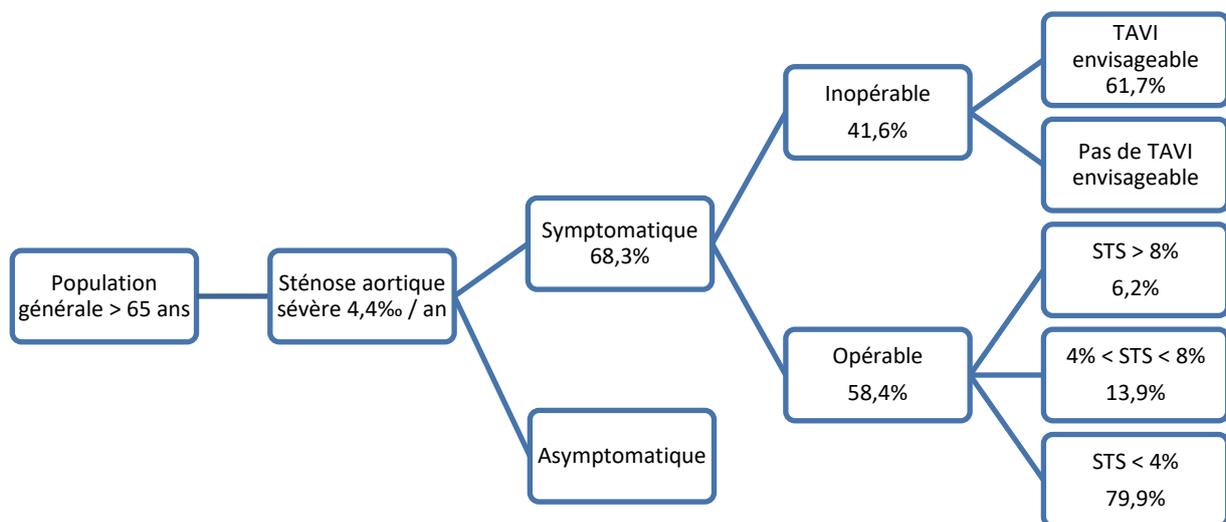
---

<sup>22</sup> Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. Circulation 1991;84:1625-1635.

## 04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

Le profil étiologique de la sténose valvulaire aortique s'est modifié au cours des dernières années. Les atteintes dégénératives sont actuellement les plus fréquentes alors que l'origine rhumatismale est en déclin. Le diagnostic de cette pathologie a souvent lieu au cours de la sixième décennie. Une enquête épidémiologique réalisée sur la population américaine met en évidence une augmentation de la prévalence de la sténose aortique avec l'âge avec des taux compris entre 1,3 et 1,4% pour la classe d'âge 64-74 ans et des taux compris entre 2,8 et 4,6% pour les patients de plus de 75 ans<sup>23</sup>.

La dernière étude disponible sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée<sup>24</sup>. Cette étude s'est basée sur une revue systématique de la littérature associée à la réalisation d'une méta-analyse. Au total, le modèle proposé est résumé dans le schéma suivant :



## 04.2.3. IMPACT

L'implantation d'une valve par voie transartérielle ou transapicale est effectuée sans circulation extracorporelle et peut être réalisée sous anesthésie locale pour la voie d'abord rétrograde transfémorale.

La prise en charge des patients contre-indiqués à la chirurgie est améliorée avec l'implantation d'une valve aortique par voie transartérielle par rapport au traitement médical standard avec un net gain de survie à 1 an<sup>25</sup>.

En ce qui concerne les patients à haut risque chirurgical, deux études contrôlées randomisées sont disponibles. La première montre la non-infériorité de l'implantation de valve aortique par voie rétrograde transfémorale ou transapicale par rapport à la chirurgie

<sup>23</sup> Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368(9540):1005-11.

<sup>24</sup> Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, *et al.* Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J.* 2018;39(28):2635-2642.

<sup>25</sup> Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, *et al.* Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363(17):1597-607.

conventionnelle en termes de taux de décès à 1 an de suivi<sup>26</sup>. La seconde met en évidence la supériorité de la technique transcutanée par rapport à la chirurgie conventionnelle sur le même critère<sup>27</sup>. En outre, chaque alternative présente ses risques et ses complications.

Deux études contrôlées randomisées de bonne qualité méthodologique portant sur les patients à risque intermédiaire sont disponibles<sup>28,29</sup>. Il est montré une non-infériorité et l'absence de supériorité de l'implantation de bioprothèses par voie transcathéter par rapport à la chirurgie conventionnelle sur un critère composite associant les décès toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux à 2 ans de suivi. En outre, une des deux études met en évidence la supériorité de l'implantation d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transfémorale par rapport à la chirurgie conventionnelle en termes de réduction de la durée de séjour et d'amélioration de la qualité de vie des patients à court terme<sup>29</sup>.

Plusieurs études contrôlées randomisées spécifiques aux patients à bas risque sont disponibles et mettent en évidence, à 24 mois, la non-infériorité de l'implantation des bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transfémorale par rapport à la chirurgie conventionnelle sur des critères cliniques associant a minima la mortalité toutes causes et les accidents vasculaires cérébraux<sup>17,30,31</sup>. Ces résultats cliniques s'accompagnent d'une amélioration plus rapide de la qualité de vie des patients et de leur statut fonctionnel tout en ayant une durée de séjour réduite et un retour à domicile quasi systématique<sup>32</sup>.

#### **04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE**

**Du fait de son mode d'action, la bioprothèse EDWARDS SAPIEN 3 implantée par voie transartérielle (système d'insertion COMMANDER) a un intérêt de santé publique compte tenu de la fréquence et du caractère de gravité de la pathologie concernée.**

**En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Rendu / Attendu est suffisant pour le renouvellement d'inscription et la modification des conditions d'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.**

**La Commission retient les indications suivantes : Patients avec sténose aortique native sévère symptomatique (SVAoi < 0,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>). L'indication doit être posée lors d'une réunion multidisciplinaire en prenant en compte les scores de risque et les comorbidités associées. Pour les patients opérables avec un score STS < 4%, l'indication est limitée aux patients de plus de 65 ans, avec un orifice tricuspide, ne pas avoir d'indication de chirurgie valvulaire mitrale ou coronaire (tronc commun et/ou SYNTAX > 32) associée et avec une anatomie favorable à la voie transfémorale.**

**Les patients ayant une espérance de vie inférieure à 1 an compte tenu de facteurs extracardiaques (comorbidités) ou ayant des calcifications importantes dans la**

<sup>26</sup> Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, *et al.* Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364(23):2187-98.

<sup>27</sup> Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370(19):1790-8.

<sup>28</sup> Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, *et al.* Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.

<sup>29</sup> Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, *et al.* Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321-31.

<sup>30</sup> Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med*.2019;380(18):1706-1715.

<sup>31</sup> Thyregod HG, Ihlemann N, Jorgensen TH, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, *et al.* Five-year clinical and echocardiographic outcomes from the Nordic aortic valve intervention (NOTION) randomized clinical trial in lower surgical risk patients. *Circulation*.

<sup>32</sup> Mack M, Leon M, Thourani V, Makkar R, Kodali S, Russo M, *et al.* Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med*.2019;380(18):1695-1705.

**chambre de chasse sous aortique ne sont pas éligibles à la technique (non-indication). Il est rappelé la nécessité du respect des contre-indications figurant au marquage CE du dispositif EDWARDS SAPIEN 3.**

## **05 ÉLÉMENTS CONDITIONNANT LE SERVICE ATTENDU / RENDU**

### **05.1. SPECIFICATIONS TECHNIQUES MINIMALES**

Aucune exigence supplémentaire par rapport aux spécifications techniques proposées par le fabricant.

### **05.2. MODALITES D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION**

#### **Environnement technique :**

Les plateaux techniques de cardiologie interventionnelle et de chirurgie cardiaque doivent être regroupés sur le même site et dans le même bâtiment, au cas où une conversion en urgence serait nécessaire.

L'intervention peut avoir lieu dans une salle hybride pour un abord chirurgical et en salle de cathétérisme cardiaque pour un abord artériel transcutané.

La salle hybride doit avoir les caractéristiques techniques qui permettraient de réaliser indifféremment des actes de chirurgie cardiaque ou de cardiologie interventionnelle (ECMO en salle, qualité d'imagerie optimale, caractéristiques d'un site d'anesthésie, traitement de l'air conforme à celui d'un bloc opératoire, condition de température).

En cas d'intervention en salle de cathétérisme cardiaque, la salle doit être conditionnée comme un bloc opératoire de chirurgie cardio-vasculaire en termes d'asepsie et un site d'anesthésie conforme à celui d'un bloc doit être disponible.

En fonction de l'existence ou non de complications, les patients sont orientés en unité de surveillance continue, en unité de soins intensifs cardiologiques ou en réanimation.

#### **Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)**

Chaque centre planteur doit disposer d'une seule « heart team » impliquant quatre intervenants : un cardiologue clinicien, un cardiologue interventionnel, un chirurgien cardiaque et un anesthésiste-réanimateur spécialisé en chirurgie cardiaque. Avant toute intervention, la réunion de concertation pluridisciplinaire impliquant la « heart team » doit se tenir pour discuter de toutes les alternatives thérapeutiques et du parcours de soins du patient. Cette réunion peut faire appel à d'autres spécialités autant que de besoin (gériatre, neurologue, spécialiste en imagerie cardiaque radiologique, échocardiographe, chirurgien vasculaire...). Elle devrait avoir lieu de façon hebdomadaire ou *a minima* selon un rythme adapté au centre. Cette réunion doit toujours donner lieu à la rédaction d'un compte rendu annexé au dossier médical du patient, indicateur de la qualité des soins.

#### **Composition des équipes :**

L'intervention doit avoir lieu en présence d'au moins deux opérateurs dont un cardiologue interventionnel formé à la technique. En cas d'abord artériel par voie chirurgicale, transapical ou transaortique (voie non recommandée par la HAS et dont l'acte de pose est inexistant à la CCAM), un chirurgien cardiaque et un anesthésiste-réanimateur spécialisé en chirurgie cardiaque doivent être présents en salle. En cas d'abord artériel transcutané, l'anesthésiste-réanimateur spécialisé en chirurgie cardiaque doit être disponible et présent sur site.

### **Bilan préopératoire :**

Il est nécessaire de documenter correctement les items suivants (les examens à réaliser pour évaluer tous ces critères étant à adapter au cas par cas et devant respecter les recommandations en vigueur) :

- ▶ Taille de l'anneau et sa géométrie ;
- ▶ Nombre de cuspidés aortiques et leur symétrie ;
- ▶ Géométrie sous-aortique ;
- ▶ Géométrie de la racine aortique (hauteur des ostia coronaires, profondeur des sinus de Valsalva) ;
- ▶ Aorte ascendante : diamètre, calcifications, athérosclérose, débris aortiques, axes (si possible) ;
- ▶ Anatomie vasculaire : diamètres, tortuosités, thrombus, calcifications, athérosclérose, repères ;
- ▶ Anatomie coronaire ;
- ▶ Fonction myocardique et valvulaire avec si besoin évaluation de la réserve contractile.

Ces évaluations s'accompagnent de la consultation spécialisée d'anesthésie au minimum 48 heures avant le geste (sauf urgence) et des examens classiques nécessaires au bilan pré-opératoire d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical avec un bilan biologique et bactériologique.

Une attention particulière doit être portée sur la prévention de toute insuffisance rénale post-procédurale. Le patient doit bénéficier d'une préparation adaptée en séparant dans le temps la procédure des examens pré-opératoires nécessitant l'utilisation de produits de contraste iodés.

### **Formation requise :**

Tout opérateur d'un centre actuellement habilité ou amené à l'être doit :

- ▶ Avoir l'expérience de la valvuloplastie par ballonnet ou une expérience des techniques de mise en place des endoprothèses aortiques thoraciques couvertes ou des ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) percutanées ;
- ▶ Avoir l'expérience du franchissement du rétrécissement aortique serré ;
- ▶ Avoir acquis, dans le cadre d'une formation initiale spécifique aux dispositifs implantés dans le centre ou dans un centre habilité, la connaissance nécessaire à cette activité et la maintenir ;
- ▶ Avoir une formation pratique par compagnonnage à la technique effectuée.

Par ailleurs, chaque opérateur devrait au minimum pouvoir justifier d'un socle de connaissances commun avec la réalisation d'une formation indépendante théorique et pratique enseignée par des professionnels de santé qualifiés et bénéficier d'un compagnonnage initial.

### **Volume d'activité :**

Au minimum, réalisation annuelle de :

- ▶ 100 actes d'implantation de bioprothèses valvulaires aortiques par voie artérielle transcutanée ou par voie transapicale (pour un centre ayant plus de 2 ans d'expérience dans cette activité) ;
- ▶ 200 actes de chirurgie valvulaires.

Pour un centre nouvellement créé débutant son activité, les opérateurs doivent avoir été formés dans un centre à haut volume déjà autorisé.

### **Modalités de suivi du patient :**

Les patients doivent être suivis à 1 mois, 6 mois, 1 an puis une fois par an avec la réalisation d'un bilan biologique et d'une échocardiographie. Les suivis à 1 mois et 1 an doivent être réalisés dans le centre implanteur avec une évaluation cardiaque et gériatrique, si nécessaire.

## 06 AMELIORATION DU SERVICE ATTENDU / RENDU

---

### 06.1. COMPARATEURS RETENUS

Au regard de la stratégie thérapeutique actuelle et du comparateur de l'étude pivot PARTNER 3 spécifique aux patients à bas risque, le comparateur retenu est la **chirurgie de remplacement valvulaire aortique**.

Pour les autres catégories de risque, au regard des conclusions des recommandations internationales (européennes et américaines) qui placent le TAVI comme stratégie de référence, les comparateurs retenus sont les **autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter inscrites sur la LPPR dans les indications retenues**.

### 06.2. NIVEAUX D'ASA/ASR

L'étude PARTNER 3 montre une différence significative à 2 ans de suivi entre la valve EDWARDS SAPIEN 3 et la chirurgie chez des patients ayant une sténose aortique native serrée symptomatique à bas risque sur un critère composite associant les décès et les accidents vasculaires cérébraux invalidants ainsi que sur le taux de réhospitalisations. Chaque technique possède ses propres complications, plus de saignements et de fibrillation auriculaire avec la chirurgie et plus de thromboses et plus de fuites paravalvulaires de grade  $\geq 2+$  avec la valve EDWARDS SAPIEN 3 implantée par voie transfémorale. Cependant, l'implantation par voie transfémorale d'une valve EDWARDS SAPIEN 3 s'accompagne d'une amélioration de la qualité de vie plus rapide, présente l'intérêt d'être une technique mini-invasive et ne présente pas de risque accru d'implantation de stimulateur cardiaque.

En ce qui concerne les autres catégories de risque, les recommandations internationales ne recommandent pas l'utilisation préférentielle d'un TAVI par rapport à un autre.

**Pour les patients opérables avec un score STS < 4% : la Commission s'est prononcée pour une amélioration modérée du service attendu (ASA III) par rapport à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique.**

**Pour les patients contre-indiqués à la chirurgie de remplacement valvulaire aortique et les patients opérables avec un score STS  $\geq 4\%$  : la Commission s'est prononcée pour une absence d'amélioration du service rendu (ASR V) par rapport aux autres bioprothèses valvulaires aortiques implantées par voie transcathéter inscrites sur la LPPR dans les indications retenues.**

## 07 ÉTUDES COMPLÉMENTAIRES DEVANT ÊTRE PRÉSENTÉES À L'OCCASION DU RENOUELEMENT DE L'INSCRIPTION

---

Aucune étude post-inscription spécifique n'est attendue pour le renouvellement d'inscription. Toutefois, la demande de renouvellement devra apporter les données disponibles actualisées conformément aux recommandations du guide pratique pour l'inscription au remboursement des produits et prestations et notamment les résultats les plus récents de l'étude PARTNER 3 (PARTNER 2 S3i définitifs sous la forme d'un rapport d'étude ou d'une publication).

La Commission prendra également connaissance des données à long terme (10 ans) du registre France-TAVI.

## 08 DUREE D'INSCRIPTION PROPOSEE

Jusqu'au 15 août 2025.

## 09 POPULATION CIBLE

La méta-analyse de Durko *et al.*<sup>24</sup> sur la prévalence de la sténose aortique a permis l'élaboration d'un modèle permettant d'évaluer le nombre de patients potentiellement éligibles au remplacement valvulaire aortique par voie transcutanée. Le modèle met en évidence que parmi les patients de plus de 65 ans :

- ▶ par an, 4,4 ‰ nouveaux patients ont une sténose aortique sévère parmi lesquels 68,3% sont symptomatiques,
- ▶ parmi ces patients :
  - 41,6% sont inopérables mais le TAVI est envisageable pour 61,7% d'entre eux, soit rapporté à la population française sur les données démographiques de l'année 2020 : **9780 patients inopérables éligibles au TAVI**,
  - 58,4% sont opérables avec :
    - 6,2% des patients ayant un score de risque STS > 8%, soit rapporté à la population française : **1380 patients opérables à haut risque éligibles au TAVI**,
    - 13,9% des patients ayant un score de risque STS compris entre 4 et 8%, soit rapporté à la population française : **3093 patients opérables à risque intermédiaires éligibles au TAVI**,
    - 79,9% des patients ayant un score STS < 4%, soit rapporté à la population française : **17 781 patients opérables à bas risque éligibles au TAVI**.

A titre informatif, les données du PMSI<sup>33</sup> permettent d'apprécier la population rejointe ayant bénéficié de la pose d'une bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter quel que soit le risque opératoire du patient (indications admises au remboursement ou non) sur les 5 dernières années :

Code	Libellé	2015	2016	2017	2018	2019
DBLF001	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par voie artérielle transcutanée	6 619	8 578	10 331	12 245	13 376
DBLA004	Pose d'une bioprothèse de la valve aortique par abord de l'apex du cœur par thoracotomie sans CEC	478	488	411	313	252
<b>TOTAL</b>		<b>7 097</b>	<b>9 066</b>	<b>10 742</b>	<b>12 558</b>	<b>13 628</b>

Chaque année, de l'ordre de 32 000 nouveaux patients âgés de plus de 65 ans ayant un rétrécissement aortique calcifié sévère symptomatique opérable ou non sont éligibles à une implantation de bioprothèse valvulaire aortique par voie transcathéter. Cependant, cette estimation est une estimation haute de la population cible notamment au regard de patients pouvant avoir des chirurgies cardiaques combinées pour lesquels les données épidémiologies sont manquantes.

<sup>33</sup> Programme de médicalisation des systèmes d'information